

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

DD (11) 249 274 A1

4(51) C 08 F 257/02
A 61 K 1/34
B 01 J 20/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 08 F / 290 550 5 (22) 26.05.86 (44) 02.09.87

(71) VEB Chemiekombinat Bitterfeld, 4400 Bitterfeld, DD
(72) Feistel, Lothar, Dipl.-Chem.; Schwachula, Gerhard, Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Reuter, Hans, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Klinkmann, Horst, OMR Prof. Dr. sc. med. Dr. h. c.; Falkenhagen, Dieter, Dr. sc. med. Dipl.-Phys., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Adsorberpolymeren für die Hämoperfusion

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von hochporösen Adsorberpolymeren, die bei der Hämoperfusion einsetzbar sind. Die Adsorberpolymeren werden hergestellt durch Nachvernetzung von chlormethylgruppenhaltigen vernetzten Polystyrenen in Gegenwart von quellenden Inertmitteln und Friedel-Crafts-Katalysatoren und Entfernung des Inertmittels sowie einer Nachbehandlung zur Reinigung, Beschichtung und Sterilisierung des Materials.

ISSN 0433-6461

4 Seit n

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 249 274 A1

4(51) C 08 F 257/02
A 61 K 1/34
B 01 J 20/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 08 F / 290 550 5

(22) 26.05.86

(44) 02.09.87

(71) VEB Chemiekombinat Bitterfeld, 4400 Bitterfeld, DD

(72) Feistel, Lothar, Dipl.-Chem.; Schwachula, Gerhard, Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Reuter, Hans, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Klinkmann, Horst, OMR Prof. Dr. sc. med. Dr. h. c.; Falkenhagen, Dieter, Dr. sc. med. Dipl.-Phys., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Adsorberpolymeren für die Hämoperfusion

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von hochporösen Adsorberpolymeren, die bei der Hämoperfusion einsetzbar sind. Die Adsorberpolymeren werden hergestellt durch Nachvernetzung von chlormethylgruppenhaltigen vernetzten Polystyrenen in Gegenwart von quellenden Inertmitteln und Friedel-Crafts-Katalysatoren und Entfernung des Inertmittels sowie einer Nachbehandlung zur Reinigung, Beschichtung und Sterilisierung des Materials.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Zur PS Nr. 249 274
ist eine Zweitschrift erschienen
(Patent aufrechterhalten nach § 12 Abs. 3 ErstrG)

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von hochporösen, zur Hämoperfusion einsetzbaren Adsorberpolymeren auf der Basis von vernetzten aromatischen Polymeren, gekennzeichnet dadurch, daß technische chlormethylgruppenhaltige Lösungsmittelfreie Divinylbenzen vernetzte Polystyrene in Gegenwart von quellenden Inertmitteln, vorzugsweise Chlorkohlenwasserstoffen und Friedel-Crafts-Katalysatoren nachvernetzt und anschließend vom Inertmittel befreit werden, wobei der Vernetzeranteil, bezogen auf Divinylbenzen, 2 bis 8 Ma.-% und der Substitutionsgrad an Chlormethylgruppen größer 0,4 beträgt und Produkte erhalten werden, die Oberflächen größer $800\text{ m}^2/\text{g}$ und größer $300\text{ m}^2/\text{ml}$ wasserfeuchten Adsorberpolymeren besitzen, deren mögliche, noch vorhandene Restchlormethylgruppen gegebenenfalls alkalisch verseift oder mit Polyolen bzw. Polyethylenglykolen veräthert werden, und vor dem Einsatz in der Hämoperfusion gereinigt, beschichtet und sterilisiert werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Bei der Behandlung von Patienten mit Funktionsausfall oder Funktionseinschränkung der Nieren, akuter Intoxikation, Funktionsausfall der Leber einschließlich des hepatorenalen Syndroms ist es möglich, das Blut von Schadstoffen, wie Giften und harnpflichtigen Substanzen, zu befreien. Diese Aufgabe ist durch Einsatz von Adsorberpolymeren mittels Hämoperfusion lösbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Adsorberpolymere werden im allgemeinen durch Suspensionspolymerisation von Monomeren mit einem Vernetzungsmittel in Gegenwart inerter Stoffe hergestellt. Die Inertstoffe werden nach der Polymerisation wieder aus dem Polymeren entfernt und sind im Verein mit dem Vernetzer für den Grad der Porosität verantwortlich. Als verwendbare Inertmittel seien beispielsweise genannt aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Ester, Ketone und lösliche Polymere. Nach diesem Prinzip ist die Porosität steuerbar, jedoch lassen sich Oberflächenwerte und Adsorptionskapazitäten bestimmter Adsorptionskohlen nicht erreichen (J. Seidl, Chem. prumysl 25 [50], 416-419). Weitere Syntheseprinzipien beschreiben daher andere Wege, um zu noch poröseren Adsorbentien mit verbesserten Adsorptionseigenschaften zu kommen. Das Prinzip der Nachvernetzung von Polymeren wird hierbei als Lösungsweg offenbart. In der US-PS 4.191.813 wird die nachträgliche Vernetzung von niedrig vernetzten Vinylbenzylchloridkopolymeren in Gegenwart von quellenden Inertmitteln durch Friedel-Crafts-Katalysatoren beschrieben.

Die US-PS 4.263.407 legt den Weg über gering vernetzte makroretikulare aromatische Polymere durch Nachvernetzung dar. Hier wird das Polymere in einem inerten Quellmittel, welches den Vernetzer in Form von polyfunktionellen Alkylierungs-, Acylierungs- oder Schwefelhalogeniden enthält, gequollen und in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren nachvernetzt. Davankov (Angew. Makromolekulare Chemie 91 [1980], 127-142, DD-PS 85.644) und DD-PS 125.824 beschreiben das gleiche Prinzip am Polystyren bzw. am Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren bis 1 Mol-% Vernetzung. Neben polyfunktionellen Alkylierungs- und Acylierungsmitteln werden Monochloridmethylether eingesetzt. Die zitierten Verfahren besitzen Nachteile, darin bestehen, daß bei der Synthese von Adsorberpolymeren mittels Nachvernetzung zum Teil technisch schwer zugängliche Ausgangsstoffe, wie das eingesetzte Vinylbenzylchlorid, die polyfunktionellen Vernetzer oder Polymere, die bis 1 Mol-% Divinylbenzenvernetzung enthalten, eingesetzt werden müssen. Für die Hämoperfusion werden bisher Adsorberpolymere eingesetzt, die nach Verfahren der Kopolymerisation von Vernetzungsmitteln in hohen Konzentrationen in Gegenwart von Inertmitteln hergestellt werden. Wie noch gezeigt wird, sind diese Produkte denen des erfindungsgemäßen Verfahrens in den Adsorptionskapazitäten eindeutig unterlegen.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist ein möglichst einfaches Verfahren zur Herstellung von Adsorbentien mit hoher Oberfläche und verbesserten adsorptiven Eigenschaften bei der Hämoperfusion.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung bestand darin, auf der Basis von technischen Vor- und Zwischenprodukten ein Verfahren zu entwickeln, welches der Zielstellung der Erfindung entspricht. Es wurde nun gefunden, daß man Adsorbentien mit entsprechend großer Oberfläche ($> 800\text{ m}^2/\text{g}$) und verbesserten adsorptiven Eigenschaften für Pharmaka, Blutgiften und harnpflichtigen Substanzen herstellen kann, wenn man technische chlormethylgruppenhaltige Polymere, vorzugsweise Styren-Divinylbenzen-Kopolymere in Gegenwart von quellenden Inertmitteln nachvernetzt, wobei der Vernetzungsgrad 2 bis 8 Ma.-% an Divinylbenzen beträgt und der Substitutionsgrad an Chlormethylgruppen größer 0,4 (11,5 % CI), vorzugsweise 0,7 (17,8 % CI) ist.

Die Verfahren der Synthesen der Ausgangspolymeren und die Verfahren der Einführung der Chlormethylgruppen sind bekannt. Bei den aromatischen Polymeren, die als Basis für die Adsorber dienen, handelt es sich um Produkte, die durch Peripolymerisation eines Gemisches aus einem oder mehreren Monovinylverbindungen, einer oder mehrerer Polyvinylverbindungen mit oder ohne Zusatz einer oder mehrerer kopolymerisierbarer polarer Vinylverbindungen und mit oder ohne Zusatz von Inertstoffen hergestellt werden. Als verwendbare Monovinylverbindungen seien beispielsweise genannt:

Styren, substituierte Styrene und Vinylnaphthalin. Bevorzugte Polyvinylverbindungen sind Divinylbenzene und Trivinylbenzene. Technische Bedeutung erlangten vorwiegend vernetzte Styrene z. B. auf der Basis von Styren und Divinylbenzen gegebenenfalls unter Zusatz weiterer polarer Monomerer, wie Acrylsäureester und Acrylnitril und/oder fällenden bzw. quellenden Inertmitteln wie z. B. aliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffe. Zur Erzielung optimaler Adsorberpolymerer wird von einem Kopolymeren ausgegangen, das erfahrungsgemäß einen Divinylbenzengehalt von 2 bis 8 Ma.-% besitzt. Die Einführung der Chlormethylgruppen in solche Polymere ist in bekannter Weise mit Chlormethylierungsmitteln wie Monochlordimethylether, Dichlordimethylether, Gemischen aus Formaldehyd bzw. Formaldehyd liefernden Substanzen und Chlorwasserstoff bzw. bei weiterem Zusatz von Methanol und einem Chlorspender wie SOCl_2 , CISO_3H und SO_2Cl_2 möglich. Gemische aus Methylal und einem Chlorspender sind ebenfalls einsetzbar.

Ein nach solch einem Chlormethylierungsverfahren substituiertes Polymeres wird nach Entfernung von überschüssigem Chlormethylierungsmittel durch Waschen mit einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol, auch großtechnisch zur Herstellung von für den technischen Einsatz geeigneten Anionenaustauschern mit einem geeigneten Amin aminiert. Setzt man ein solches methanolfeuchtes Chlormethylat zur Nachvernetzung in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators und in Gegenwart eines Inertmittels, z. B. Dichlorehthan, bei erhöhter Temperatur um, so erhält man zwar nachvernetzte Polymere, die aber hinsichtlich ihrer Porosität und Oberfläche nicht den Anforderungen an einen Polymeradsorber zum Einsatz in der Hämoperfusion entsprechen. Die erhaltenen nachvernetzten Polymeren weisen Oberflächen zwischen 50–600 m^2/g auf. Ein technisches Chlormethylat läßt sich aber überraschender Weise erfahrungsgemäß dann in einem hochwirksamen Adsorber durch Nachvernetzung überführen, wenn vor der Zugabe des Friedel-Crafts-Katalysators und vor der notwendigen Temperaturerhöhung eine Entfernung des als Waschmittel des technischen Chlormethylates verwendeten Lösungsmittels, z.B. Methanol auf Werte < 5 Ma.-% erfolgt, indem das Lösungsmittel entweder durch Trocknung oder durch Verdrängung mit einem Chlorkohlenwasserstoff, vorzugsweise Dichlorehthan oder Tetrachloräthan, entfernt wird.

Das, wie oben beschrieben, weitgehend lösungsmittelfreie chlormethylgruppenhaltige Ausgangspolymeren wird, wenn nötig, in einer weiteren Menge eines halogenhaltigen Kohlenwasserstoffs, wie z. B. Dichlorehthan oder Tetrachloräthan, gequollen, ein Friedel-Crafts-Katalysator wie Eisendrechlorid, Zinntrichlorid oder Aluminiumtrichlorid zugesetzt und die Nachvernetzung bei gleichzeitiger Porositätsbildung bei Temperaturen größer 75°C herbeigeführt.

Die Quellung des chlormethylgruppenhaltigen Polymeren in inertem Chlorkohlenwasserstoff ist im allgemeinen nach 1 bis 4 Stunden bei Zimmertemperatur ausreichend, wobei die Art des Inertmittels und das Verhältnis des Polymeren zum Inertmittel von entscheidendem Einfluß auf die Porosität und damit auf die Endprodukteigenschaften sind. Nach dem erfahrungsgemäß Verfahren haben sich als Inertmittel Dichlorehthan und Tetrachloräthan besonders bewährt. Andere Inertmittel sind jedoch nicht ausgeschlossen. Das Verhältnis Polymeres zu Inertmittel kann von der Unterschußquellung, gerade noch rührbar, bis zur Überschußquellung bei sehr guter Rührfähigkeit variiert werden. Die Quellbarkeit ist vom Chlormethylierungsgrad und der Ausgangsvernetzung abhängig.

Die Katalysatorkonzentration kann in weiten Grenzen variiert werden und beeinflußt ebenfalls die Endprodukteigenschaften. So hat eine unvollständige Nachvernetzung einen negativen Einfluß auf die Porositätsbildung. Erfahrungsgemäß ist der Katalysatoranteil auf mindestens 20 Ma.-%, bezogen auf Polymeres, und der Chlormethylierungsgrad mindestens 0,4, vorzugsweise jedoch 0,7, zu wählen. Die Reaktionstemperatur und Reaktionszeiten sind ebenfalls von Einfluß und die Endprodukteigenschaften, wobei Temperaturen zwischen 75 bis 120°C und Reaktionszeiten von 2 bis 20 h günstige Reaktionsparameter sind. Eine stufenweise Aufheizung von je 30 bis 60 Minuten über 40, 50, 60, 70 und 80°C hat sich für die Strukturbildung als vorteilhaft erwiesen. Nach Abschluß der Reaktion muß das Produkt vom Chlorkohlenwasserstoff befreit und hydrophilisiert werden. Dazu hat sich eine Waschung mit Methanol besonders bewährt.

Die Synthese der Adsorberpolymeren nach dem erfahrungsgemäß Verfahren bietet folgende Vorteile: entgegen dem Stand der Technik, bei dem technisch schwer zugängliche Ausgangsstoffe z. B. bifunktionelle Verbindungen zur Nachvernetzung und niedrig vernetzte Ausgangspolymeren eingesetzt werden, die bei der Nachvernetzung zu Adsorbentien mit nicht optimalen Adsorptionskapazitäten je Volumeneinheit führen, werden jetzt technisch gut zugängliche chlormethylierte Polymeren eingesetzt, die verbesserte Adsorptionskapazitäten, bezogen auf die Volumeneinheit, liefern. Dadurch werden nur etwa ein Drittel des Friedel-Crafts-Katalysators gegenüber dem Stand benötigt. Durch die geringere Quellung der Ausgangspolymeren ist weiterhin eine Inertmitteleinsparung bis zu etwa 50% möglich.

Die erfahrungsgemäß hergestellten Adsorberpolymere weisen wesentlich höhere Oberflächen und damit Adsorptionskapazitäten, als die vergleichbaren kommerziellen Produkte, auf. Die Pharmakaadsorption konnte gegenüber herkömmlichen, für die Hämoperfusion eingesetzten Adsorberpolymeren bis um etwa 60% erhöht werden. Die Produkte zeichnen sich durch eine gute Hydrophilie aus und sind nach Trocknungs- oder Waschprozessen gut und direkt mit Wasser wieder benetzbar.

Zur Verbesserung der Blutverträglichkeit ist es möglich, noch vorhandene Chlormethylgruppen alkalisch zu verseifen oder mit Polyolen bzw. Polyethylenglykolen zu verethern.

Vor dem Einsatz zur Hämoperfusion werden die Adsorberpolymere konditioniert. Hierzu sind ein weiterer Reinigungsschritt, gekennzeichnet durch Waschprozesse mit organischen Lösungsmitteln wie Tetra-, Aceton, Methanol, Toluol und Wasser, sowie ein Beschichtungsschritt mit z. B. Poly-(2-hydroxyethylenmethacrylat), Celluloseacetat, Kolloidum oder Albumin zur besseren Blutkompatibilität und ein Sterilisationsschritt notwendig.

Beispiel 1:

In einem Sulfierkolben, ausgerüstet mit Thermometer, Rückflußkühler und Rührer werden 100g eines chlormethylierten 3,5% vernetzten Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren mit einem Chlorwert von 19,3% mit 275g Dichlorethan versetzt, 2h bei Raumtemperatur gequollen und danach mit 65g Aluminiumtrichlorid versetzt. Danach wird je eine Stunde bei 40, 50, 60 und 70°C und 20 h bei 83–85°C gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser hydrolysiert, mit Methanol und wieder mit Wasser gewaschen.

Das Produkt besitzt folgende Kennwerte:

Oberfläche: 1 080 m²/g
Wassergehalt: 48,5 %

Oberfläche je Volumeneinheit feuchter Adsorber: 312 m²/ml

Beispiel 2:

Analog Beispiel 1 werden 100g des gleichen chlormethylierten 3,5% vernetzten Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren mit 320g Tetrachloräthan versetzt, 4h bei Raumtemperatur gequollen und danach mit 15ml Zinntrichlorid versetzt und je eine Stunde bei 60, 70, 80, 90°C und weitere 10h bei 105°C gerührt. Das erkaltete Produkt wird abgetrennt und mit Methanol, Methanol–Wasser 50:50 und Wasser gewaschen.

Das Produkt weist folgende Kennwerte auf:

Oberfläche: 1 155 m²/g
Wassergehalt: 41,2 %

Oberfläche je Volumeneinheit feuchter Adsorber: 460 m²/ml.

Beispiel 3:

In einem Sulfierkolben gleicher Ausstattung, wie in Beispiel 1, werden 550g 3,5% vernetztes chlormethyliertes Styren-Divinylbenzen-Kopolymeres mit einem Chlorwert von 18,3% eingetragen und mit 1650g Dichlorethan versetzt und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 200ml Zinntrichlorid dosiert und je eine Stunde bei 40, 50, 60, 70°C und 15h bei 83–85°C gerührt. Das Reaktionsprodukt wird abgetrennt und mit Methanol, Methanol–Wasser 50:50 und Wasser gewaschen. Das Produkt wurde, wie folgt, analysiert:

Oberfläche: 1 361 m²/g
Wassergehalt: 41,9 %

Oberfläche je Volumeneinheit feuchter Adsorber: 573 m²/ml.

Ein nach diesem Beispiel hergestelltes Adsorberpolymeres wurde mit Aceton und 60°C heißem Wasser gewaschen und einem Pharmakaadsorptionstest unterzogen. Ein Vergleich mit anderen bei der Hämoperfusion eingesetzten Adsorbentien zeigt die folgende Zusammenstellung:

Tabelle 1: Pharmakaadsorption nach 2h Kontaktzeit

Adsorber-typ	Imipramin (mg/ml)	Talinolol (mg/ml)	Atropinsulfat (mg/ml)	Gluthalimid-din (mg/ml)	Dihydropyri-
Hemoresin	10,3	9,4	7,1	8,4	7,8
Wofatit UH 91	9,3	3,8	4,1	11,9	6,6
Beispiel 3 (erfindungs-gemäß)	12,9	9,05	11,0	12,7	12,2